临床研究

子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床病理特征及预后

朱安娜，关明飞，朱 彦，李 燕，周 莉，李从铸，黄 萍
汕头大学医学院附属肿瘤医院妇科，广东 汕头 515000

摘要：目的 探讨子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床特征、治疗方法及预后。**方法** 收集汕头大学医学院附属肿瘤医院2003年3月~2015年6月收治的16例子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床资料进行回顾性分析。**结果** 16例患者诊断时中位年龄58岁，其中13例为绝经后患者。按FIGO分期（2009年），Ⅰa期7例，Ⅰb期3例，Ⅱ期1例，Ⅲa期3例，Ⅲc2期1例，Ⅳ期1例。15例患者术前行子宫分段诊刮术，病理均取得恶性证据。13例患者入院时查血CA125，2例升高。16例患者总生存率75.0%，无复发生存率68.8%，随访期超过3年的患者11例，3年生存率72.7%。行腹膜后淋巴结清扫术12例，2例复发；未行腹膜后淋巴结清扫术4例，3例复发。术后接受化疗者13例，3例复发；未接受化疗3例，2例复发。接受术后放疗6例，1例复发；未接受术后放疗10例，4例复发。Ⅰ~Ⅱ期11例，复发率18.2%；Ⅲ~Ⅳ期5例，复发率60%。**结论** 术前行子宫分段诊刮术对子宫恶性苗勒氏管混合瘤有较大的诊断价值，手术病理分期是重要预后因子。早期诊断、完整的手术分期、术后以铂类为基础的化疗联合放疗可提高子宫恶性苗勒氏管混合瘤的生存率。

关键词：子宫肿瘤；癌肉瘤；苗勒氏管混合瘤；诊断性刮宫；预后

Clinicopathological characteristics and prognosis of uterine malignant mixed Mullerian tumor

ZHU Anna, GUAN Mingfei, ZHU Yan, LI Yan, ZHOU Li, LI Congzhu, HUANG Ping
Department of Gynecologic Oncology, Cancer Hospital of Shantou University Medical College, Shantou 515041, China

Abstract: Objective To evaluate the clinicopathological characteristics, treatment and prognosis of uterine malignant mixed mullerian tumor. **Methods** The clinical, pathologic and follow-up data of 16 patients with uterine malignant mixed Mullerian tumor treated in our hospital between March, 2003 and June, 2015 were analyzed. **Results** The 16 patients had a median age of 58 years at diagnosis, and 13 of them were postmenopausal. The number of patients with FIGO stage Ia, Ib, II, IIIa, IIIc2, and IV was 7, 3, 1, 3, 1, and 1, respectively. In 15 patients who received uterine segment diagnostic curettage, pathological examination all reported malignant results. Among the 15 patients having serum CA125 level test upon admission, 2 had elevated CA125 levels. The overall and disease-free survival rates of the 16 patients were 75% and 68.8%, respectively, and the 3-year survival rate of 13 patients who were followed up for at least 3 years was 72.7%. Two out of 12 patients receiving retroperitoneal lymph node dissection had had postoperative recurrence, as compared with 3 out 4 who did not had the operation; tumor recurrence was found in 3 out of 13 patients receiving postoperative chemotherapy, as compared with 2 out of 3 patients who did not have chemotherapy; tumor recurrence occurred in 1 out of 10 patients receiving radiotherapy, as compared with 4 out of 6 patients without radiotherapy. The recurrence rates in 11 patients with FIGO stage I-II was 18.2%, and that among the 5 patients with FIGO stage III-IV was 60.0%. **Conclusions** Uterine segment diagnostic curettage has a high diagnostic value for uterine malignant mixed Mullerian tumor. FIGO stage is the important prognostic factor for these patients, and early diagnosis, accurate surgical staging, platinum-based chemotherapy and postoperative pelvic radiotherapy are all associated with a better prognosis.

Key words: uterine neoplasms; carcinosarcoma; mixed Mullerian tumor; uterine segment diagnostic curettage; prognosis

子宫恶性苗勒氏管混合瘤（uterine malignant mixed mullerian tumor），又称子宫癌肉瘤（uterine carcinosarcoma），由上皮癌成分和间质肉瘤成分组成，发病率低，约占子宫恶性肿瘤的5%[1]。常发生于围绝经期及绝经后妇女，恶性度极高，易侵袭转移。研究表明，癌肉瘤的预后与低分化子宫内膜样腺癌、浆液性腺癌、透明细胞癌相比无明显差异[2]，故FIGO指南和NCCN指南均将子宫恶性苗勒氏管混合瘤和浆液性乳头状癌、透明细胞癌归为II型子宫内膜癌或特殊类型子宫内膜癌，治疗原则同低分化腺癌，手术范围与卵巢癌相同，术后常补充放疗和/或化疗。由于子宫恶性苗勒氏管混合瘤发病率低，目前国内外关于子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床病理特征及预后研究较少，现有的研究报道的病例治疗方式多样，仍存在一定的争议，故本文回顾性分析了从2003年3月~2015年6月汕头大学医学院附属肿瘤医院收治的16例子宫恶性苗勒氏管混合瘤初治患者的临床病理资料，

收稿日期：2016-01-19
作者简介：朱安娜，主治医师，硕士，E-mail: annazzhu@aliyun.com
通信作者：黄 萍，主任医师，本科，电话：0754-88555844-1197，E-mail: huangping1196@yeah.net

探讨子宫恶性苗勒氏管混合瘤的临床特征、治疗方法及预后，为今后对此病的诊疗提供一定的参考价值。

1 资料和方法

1.1 一般资料

本组病例16例，占本院同期子宫恶性肿瘤患者收治人数的2.5%(16/631)，诊断时年龄最小33岁，最大72岁，中位年龄58岁，其中13例为绝经后患者。按FIGO分期(2009年)，Ⅰa期7例，Ⅰb期3例，Ⅱ期1例，Ⅲa期3例，Ⅲc2期1例，Ⅳ期1例(表1)。

1.2 临床表现

15例卵巢癌肉瘤患者均表现为阴道不规则出血或月经紊乱症状，其中3例伴阴道排液症状。另外1例以腹胀伴恶心、呕吐为主诉。症状出现至就诊时间4 d~3年(表1)。

1.3 术前辅助检查

1.3.1 子宫分段诊刮术病理 15例患者术前行子宫分段诊刮术，其中11例患者病理诊断为癌肉瘤，2例诊断为低分化腺癌，1例诊断为子宫内膜样腺癌，1例诊断为鳞癌。1例患者因诊断“盆腔肿块”直接手术治疗，术前未行子宫分段诊刮术。

1.3.2 血清肿瘤标志物测定 13例患者入院时查血CA125，11例正常，2例升高(1例血CA125 757.7 U/mL，术后诊断为Ⅲa期，1例血CA125 44.88 U/mL，术后诊断为Ⅳ期)(表1)。

1.4 治疗方式

1.4.1 手术方式 行筋膜外全宫+双附件、大网膜切除+腹主动脉旁、盆腔淋巴结清扫术11例(其中1例加行乙状结肠、部分回肠切除、端端吻合术)，行Ⅱ型子宫切除+双附件、大网膜切除+腹主动脉旁、盆腔淋巴结清扫术1例，行筋膜外全宫+双附件、大网膜切除4例(表1)。

1.4.2 术后化疗 13例患者术后接受了化疗，1~6个疗程不等。主要化疗方案包括EAP(依托泊苷+吡柔比星+顺铂)、TP/TC(紫杉醇+卡铂/顺铂)、IAP(异环磷酰胺+表柔比星+顺铂)、IP(异环磷酰胺+顺铂)、单药顺铂及口服依托泊苷。

1.4.3 术后放疗 6例接受术后放疗，CT-sim，TPS，6MV-X，四野盒式盆腔外照射，DT 46-50GY/23-25f(表1)。

1.5 病理诊断

所有患者均经手术后病理确诊。上皮性成分主要有低分化腺癌、子宫内膜样癌、腺鳞癌及鳞癌，肉瘤成分主要有纤维性肉瘤、脂肪肉瘤、平滑肌肉瘤、未分化肉瘤、间质肉瘤等。

1.6 随访情况及统计学处理

随访时间自确诊之日开始，截止至2015年12月1

表1 16例子宫恶性苗勒氏管混合瘤患者的临床资料

Tab.1 Clinical data of 16 cases of malignant mixed Mullerian tumor of the uterus

Patient No.	Age (year)	Stage	Menopause	Lymphadenectomy	Chemotherapy	Radiotherapy	Follow-up (months)	Outcome
1	54	Ⅰb	Y	N	EAP×6 cycles	None	153	TFS
2	33	Ⅰa	N	Y	EAP×6 cycles	None	124	Death
3	69	Ⅳ	Y	N	TP×1 cycle	None	6	Death
4	72	Ⅰa	Y	N	None	None	7	Death
5	68	Ⅰa	Y	Y	VP-16×6 cycle	None	63	TFS
6	59	Ⅲa	Y	Y	IAP×5 cycle	46Gy/23f	61	TFS
7	47	Ⅱ	Y	Y	DDP qw × 5 cycle	46Gy/23f	43	TFS
8	41	Ⅰa	N	Y	IAP×6 cycle	50Gy/25f	44	TFS
9	55	Ⅰb	Y	Y	IAP×4 cycle TP×2 cycle	50Gy/25f	44	TFS
10	58	Ⅲa	Y	Y	IAP×3 cycle	None	42	TFS
11	58	Ⅰa	Y	Y	IAP×2 cycle	None	17	TFS
12	55	Ⅰa	Y	Y	None	None	6	TFS
13	59	Ⅰa	Y	Y	TC×4 cycle	None	64	TFS
14	59	Ⅰb	Y	Y	IAP×3 cycle	46Gy/23f	23	TFS
15	65	Ⅲa	Y	Y	IP×6 cycle	50Gy/25f	22	Recurrence and receive treatment
16	54	Ⅲc2	N	Y	None	None	9	Death

TFS: Tumor-free survival; EAP: VP-16+THP+DDP; IAP: IFO+EADM+DDP; TP: Paclitaxel+DDP; TC: Paclitaxel+carboplatin; IP: IFO+DDP.

日。全组患者随访时间最短6个月,最长130个月,中位随访时间42个月。由于病例数较少,不适合统计学检验等处理,仅对计量资料计算中位数和百分率等进行描述。

2 结果

2.1 生存情况

16例患者中,4例因病情复发而死亡,1例复发后现住院姑息治疗,其余11例无复发生存。总生存率75.0%,无复发生存率68.8%。手术至今超过3年的患者11例,3例死亡,3年生存率72.7%。

2.2 复发转移情况

本组16例患者经初次治疗后,有5例复发转移,其中肝脏、肺及胸腔转移2例;盆腹腔复发伴脑转移1例;盆腹腔复发2例。术后1年内复发4例,术后第10年复发1例。

2.3 淋巴结及大网膜转移情况

16例患者术后病理均无提示大网膜转移。12例行腹膜后淋巴结清扫,仅1例出现右闭孔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结转移。

2.4 治疗方式与预后

2.4.1 手术方式与预后 行腹膜后淋巴结清扫术12例,2例复发后死亡。未行腹膜后淋巴结清扫术4例,3例复发(2例死亡)。

2.4.2 化疗与预后 13例患者术后接受了化疗,3例复发(2例死亡)。3例患者未化疗,2例复发后死亡。

2.4.3 放疗与预后 接受术后放疗6例,1例复发。未接受术后放疗10例,4例复发后死亡。

2.5 手术病理分期与预后

Ⅰ~Ⅱ期11例,复发后死亡2例,复发率18.2%;Ⅲ~Ⅳ期5例,复发3例(2例死亡),复发率60%。

3 讨论

3.1 临床病理特征

子宫恶性苗勒氏管混合瘤常见于绝经后妇女,诊断时平均发病年龄57.3~67岁[3-4],本组病例共16例,有13例为绝经后患者,诊断时年龄33~72岁,中位年龄58岁,与文献报道相符。16例患者中11例为Ⅰ、Ⅱ期患者(病灶局限于子宫),尽管子宫恶性苗勒氏管混合瘤恶性度高,但患者于发病初期常出现阴道异常流血、阴道排液或月经紊乱等症状,故该病易于早期诊断。

术前行子宫分段诊刮术有较大的诊断价值,本组病例15例术前行子宫分段诊刮术,均获得了恶性组织病理证据,且诊断为癌肉瘤的病例数占73.3%(11/15)。另外有2例诊断为低分化腺癌,1例诊断为子宫内膜样腺癌,1例诊断为鳞癌。由于该肿瘤含癌和肉瘤成分,因取材限制,子宫诊刮获得的子宫内膜组织在显微镜下仍有可能只见一种成分。故对于术前诊断为子宫内膜癌或子宫肉瘤的患者,可考虑术中行冰冻病理检查再次确认恶性肿瘤组织学类型,以指导下一步手术方案的制定。

Thomakos等[5]认为血清CA125水平与子宫恶性苗勒氏管混合瘤的预后无相关性。李小毛等[6-7]认为血清CA125的水平对预测子宫内膜恶性肿瘤的肿瘤转移有一定帮助,特别是当CA125水平明显升高时,应考虑有子宫外转移病灶存在;并认为术前血清CA125升高与子宫癌肉瘤附件转移有关[8]。本组病例中有13例患者入院时查血CA125,2例升高,其中1例血CA125 757.7 U/mL,术后诊断为Ⅲa期,1例血CA125 44.88 U/mL,术后诊断为Ⅳ期,支持上述结论。11例CA125正常的患者中,9例为Ⅰ~Ⅱ期,2例为Ⅲa期,故认为血清CA125对子宫恶性苗勒氏管混合瘤的早期诊断价值不大,且子宫外转移病灶存在时,仍有部分病例CA125未升高。但对于术前血清CA125水平升高的患者,仍可将CA125水平的测定作为治疗后随访的一个监测指标。

子宫恶性苗勒氏管混合瘤恶性度高,易发生远处转移,文献报道大网膜转移率为11%[9],淋巴结转移率可达16%~32%[10],本组16例患者初次治疗时术后病理未出现1例大网膜转移,12例行腹膜后淋巴结清扫术的患者仅1例出现右闭孔淋巴结及腹主动脉旁淋巴结转移,较文献报道的转移率低。可能与本组病例数较少,早期患者所占比例较高有关。16例患者经初次治疗后有5例复发转移,复发部位主要有盆腹腔、肝、肺、胸膜及脑。

3.2 治疗方式

手术是子宫恶性苗勒氏管混合瘤的主要治疗方式。建议行标准的分期手术[11],手术范围包括全宫、双附件切除、大网膜切除及盆腔淋巴结清扫术。此外,若术中发现盆腹腔转移灶,应尽可能切除肉眼所见的病灶,争取达到满意减瘤。2009年FIGO提出子宫恶性苗勒氏管混合瘤分期参照子宫内膜癌的手术-病理分期[12]。完整的手术分期可对患者进行准确的病情评估,为制定下一步治疗方案提供可靠依据。本组病例行腹膜后淋巴结清扫术12例,2例复发,复发率16.7%。未行腹膜后淋巴结清扫术4例,3例复发,复发率75.0%,提示行腹膜后淋巴结清扫可降低子宫恶性苗勒氏管混合瘤的复发率,改善预后。

化疗是子宫恶性苗勒氏管混合瘤辅助治疗的重要组成部分。临床上常采用以铂类为基础的联合化疗方案。Sutton等[13]报道了65例患者术后接受顺铂联合异环磷酰胺化疗,5年存活率约62%,但63%患者出现重度中性粒细胞减少,26%患者出现重度血小板减少。Makker等[14]报道对于接受完整切除肿瘤手术的子宫癌肉瘤患者,紫杉醇联合卡铂是一个有效的术后辅助化疗方案。本组病例中13例术后接受了化疗,3例复发,复发率23.1%。3例患者未化疗,2例复发,复发率66.7%,故建议子宫恶性苗勒氏管混合瘤患者术后常规接受以铂类为基础的化疗,可在降低疾病的复发转移率方面明显获益。13例接受化疗患者,其中11例接受了以铂类

为基础的联合化疗方案,但有3例接受异环磷酰胺、表柔比星及顺铂(IAP)联合化疗2~3个疗程后因无法耐受化疗毒性反应而终止治疗。故在化疗过程中,应密切观察患者出现的化疗毒性,在化疗前、后及化疗过程中及时给予干预措施。

子宫恶性苗勒氏管混合瘤对放疗相对敏感。本组病例接受术后放疗组复发率16.7%(1/6)。未接受术后放疗组复发率40.0%(4/10)。提示放疗可降低子宫恶性苗勒氏管混合瘤的复发率。Callister等[15]认为术后辅助放疗可以减少盆腔复发,但对远期生存无明显作用。而Gungorduk等[16]研究发现放化疗联合治疗的患者生存率显著高于单纯化疗及单纯放疗。可能与放疗主要为局部治疗,不能控制和消除亚临床病灶和微小转移病灶,而子宫恶性苗勒氏管混合瘤中的肉瘤成分更易通过血行播散,化疗正好弥补了这一缺陷有关。放化疗联合,可同时减少局部和远处复发,从而改善预后。

3.3 生存情况及与预后有关的因素

子宫恶性苗勒氏管混合瘤恶性度较高,5年生存率30%~59.1%[16-17]。但本组病例3年生存率达72.7%,可能与早期病例所占比例较高,且大部分患者入院后接受了标准的分期手术及化疗,治疗相对规范有关。本组病例Ⅰ~Ⅱ期复发率18.2%;Ⅲ~Ⅳ期复发率60%,提示手术病理分期与子宫恶性苗勒氏管混合瘤患者的预后相关,分期越晚,病情复发率越高,预后越差。多数学者认为手术病理分期、减瘤不满意、脉管癌栓、淋巴结转移、年老、绝经状态等与不良预后及肿瘤复发有关[3, 16, 18-20]。值得注意的是,本组病例中有1例患者术后10年才出现肝、肺及胸膜转移,需警惕该病有一定的迟发型复发可能。

综上所述,子宫恶性苗勒氏管混合瘤发病率低,常发生于围绝经期及绝经后妇女,于发病初期常出现阴道异常流血、阴道排液或月经紊乱等症状,易于早期诊断。术前行子宫分段诊刮术有较大的诊断价值,但血清CA125对子宫恶性苗勒氏管混合瘤的早期诊断价值不大。手术病理分期是子宫恶性苗勒氏管混合瘤患者的重要预后因子。早期诊断、完整的手术分期、术后以铂类为基础的化疗联合放疗对提高子宫恶性苗勒氏管混合瘤的生存率有重要意义。

参考文献:

[1] Amant F, Cadron I, Fuso L, et al. Endometrial carcinosarcoma shave a different prognosis and pattern of spread compared to high-risk epithelial endometrial cancer[J]. Gynecol Oncol, 2005, 98(2): 274-80.

[2] Felix AS, Stone RA, Bowser RA, et al. Comparison of survival outcomes between patients with malignant mixed mullerian tumors and High-Grade endometrioid, clear cell, and papillary serous endometrial cancers[J]. Int J Gynecol Cancer, 2011, 21(5): 877-84.

[3] Gao Y, Meng H, Zhang YM, et al. Retrospective analysis of 80 cases with uterine carcinosarcoma, leiomyosarcoma and endometrial stromal sarcoma in China, 1988-2007[J]. Int J Clin Exp Pathol, 2014, 7(4): 1616.

[4] Garg G, Shah JP, Kumar S, et al. Ovarian and uterine carcinosarcomas a comparative analysis of prognostic variables and survival outcomes[J]. Int J Gynecol Cancer, 2010, 20(5): 888-94.

[5] Thomakos N, Rodolakis A, Zagouri F, et al. Serum CA 125, CA 15-3, CEA, and CA 19-9: a prognostic factor for uterine carcinosarcomas[J]? Arch Gynecol Obstet, 2013, 287(1): 97-102.

[6] 李小毛, 叶辉霞. 非子宫内膜样腺癌组织学类型及临床特点[J]. 广东医学, 2010, 31(22): 2997-3000.

[7] 李小毛, 叶辉霞. 子宫内膜样腺癌病理及临床特点[J]. 广东医学, 2010, 31(21): 2859-60.

[8] 欧阳婧, 李小毛. 术前病理联合血清CA125诊断子宫癌肉瘤的价值[J]. 广东医学, 2015, 36(8): 1210-2.

[9] Arrastia CD, Fruchter RG, Clark M, et al. Uterine carcinosarcomas: incidence and trends in management and survival[J]. Gynecol Oncol, 1997, 65(1): 158-63.

[10] Bodner-Adler B, Bodner K, Obermair A, et al. Prognostic parameters in carcinosarcomas of the uterus: A clinico-pathologic study[J]. Anticancer Res, 2001, 21(4B): 3069-74.

[11] Morice P, Rodrigues A, Pautier P, et al. Surgery for uterinesarcoma: review of the literature and recommendations for the standard surgical procedure[J]. Gynecol Obstet Fertil, 2003, 31(2): 147-50.

[12] Prat J. FIGO stagingfor uterine sarcomas[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 104(3): 177-8.

[13] Sutton G, Kauderer J, Carson LF, et al. Adjuvant ifosfamide and cisplatin in patients with completely resected stage I or II carcinosarcomas(mixed mesodermal tumors)of the uterus:a Gynecologic Oncology Group study[J]. Gynecol Oncol, 2005, 96 (3): 630-4.

[14] Makker V, Abu-Rustum NR, Alektiar KM, et al. A retrospective assessment of outcomes of chemotherapy-based versus radiation-only adjuvant treatment for completely resected stage I-IV uterine carcinosarcoma[J]. Gynecol Oncol, 2008, 111(2): 249-54.

[15] Callister M, RamondettaLM, Jhingran A, et al. Malignant mixed Müllerian tumors of the uterus:analysis of patterns of failure, prognostic factors, and treatment outcome[J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2004, 58(3): 786-96.

[16] Gungorduk K, Ozdemir A, Ertas IE, et al. Adjuvant treatment modalities, prognostic predictors and outcomes of uterine carcinosarcomas[J]. Cancer Res Treat, 2015, 47(2): 282-9.

[17] Sorbe B, Paulsson G, Andersson S, et al. A population-based series of uterine carcinosarcomas with long-term follow-up[J]. Acta Oncol (Madr), 2013, 52(4): 759-66.

[18] Dave KS, Chauhan A, Bhansali R, et al. Uterine carcinosarcomas: 8-year single center experience of 25 cases[J]. Indian J Med Paediatr Oncol, 2011, 32(3): 149-53.

[19] Cantrell LA, Havrilesky L, Moore DT, et al. A multi-institutional cohort study of adjuvant therapy in stage I-II uterine carcinosarcoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 127(1): 22-6.

[20] Gokce ZK, Turan T, Karalok A, et al. Clinical outcomes of uterine carcinosarcoma results of 94 patients[J]. Int J Gynecol Cancer, 2015, 25(2): 279-87.

(编辑:吴锦雅)